

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) Nº de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 319 383

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

Nº 76 22379

(54) Système de distribution de vaccin.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 M 5/18; B 65 D 31/02, 85/42.

(22) Date de dépôt 22 juillet 1976, à 15 h 20 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique
le 1er août 1975, n. 600.983 aux noms de Maurice R. Hilleman et William J. McAleer.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 8 du 25-2-1977.

(71) Déposant : MERK & CO., INC., résidant aux Etats-Unis d'Amérique.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin et Schrimpf.

La présente invention se rapporte à la distribution des vaccins et elle concerne plus particulièrement de nouveaux procédés et appareils pour emballer et distribuer les vaccins du type qu'on administre par injection à l'aide d'une aiguille.

5 En général, les vaccins, après avoir été récoltés dans une cuve de culture, sont clarifiés, dilués, subdivisés en flacons ou ampoules et ensuite lyophilisés. Une fois lyophilisé, le vaccin peut être conservé pendant des laps de temps prolongés à une température non supérieure à 8°C environ, typiquement entre 10 -20°C environ, avec des pertes sensiblement inférieures à celles observées dans le cas de vaccins aqueux. Un besoin insatisfait depuis longtemps était que l'on puisse disposer d'un système de distribution de doses uniques peu coûteux pour un vaccin lyophilisé.

15 La présente invention a pour but de fournir un système amélioré de distribution pour un vaccin lyophilisé. Un autre but est de fournir un système simple, non compliqué et peu coûteux de distribution de doses uniques pour un vaccin lyophilisé. D'autres buts et avantages de l'invention résulteront 20 encore de la description ci-après.

Selon la présente invention, il est prévu un nouveau système de distribution de vaccin en doses uniques comprenant une seringue hypodermique qui comprend une partie récipient, une partie aiguille et une partie pare-poussière pour la partie 25 aiguille. La partie récipient est formée d'une matière plastique qui est flexible et élastique à la température ambiante. La partie récipient est remplie d'une dose unique de vaccin lyophilisé convenable pour administration humaine.

Selon un autre aspect de l'invention, il est prévu un 30 nouvel arrangement de paquet dans lequel plusieurs seringues contenant du vaccin, comme décrit ci-dessus, sont maintenues ensemble dans un sac ou une poche imperméable aux gaz, à l'humidité et à la lumière (comme un sac en feuille mince de métal) qui protège le vaccin dans les seringues contre les effets nuisibles de la lumière, de l'humidité et de l'anhydride 35 carbonique gazeux.

Selon un autre aspect encore de l'invention, il est prévu un nouveau procédé de préparation d'un vaccin pour stockage, distribution et administration. Selon ce procédé, on

remplie des seringues stérilisées avec un vaccin aqueux dilué à une concentration de dosage humain, on congèle le vaccin aqueux dans la seringue non fermée, on lyophilise le vaccin aqueux congelé et on ferme la seringue dans des conditions anhydres et ensuite on enferme plusieurs des seringues dans un sac ou une poche imperméable aux gaz, à l'humidité et à la lumière. De préférence, un desséchant est présent. On soumet ensuite le sac ou la poche (comme un sac en feuille mince de métal) à une basse température.

Aux dessins annexés, donnés à titre d'exemples non limitatifs, on a représenté plusieurs modes de réalisation de l'invention.

La figure 1 est une vue en perspective éclatée d'une partie seringue d'un système de distribution de vaccin selon la présente invention.

La figure 2 est une vue de face, partiellement entaillée, de la seringue de la figure 1 dans l'état assemblé.

La figure 3 est une vue en élévation de côté de la seringue de la figure 2 durant une opération d'apprêtage.

La figure 4 est une vue en perspective éclaté montrant la seringue de la figure 3 en état pour une opération d'injection.

La figure 5 est une vue en perspective, avec arrachement partiel, montrant un récipient pour contenir des seringues selon la présente invention.

La figure 6 est vue à plus grande échelle en coupe suivant la ligne 6-6 de la figure 5.

La figure 7 est une vue de face, avec arrachement partiel, montrant un ensemble de seringues et de récipient selon la présente invention.

Les figures 8 et 9 sont des vues en perspectives de récipients différents contenant de l'eau pour injection.

Les figures 1 à 4 représentent une seringue 10, qui est similaire dans l'ensemble à celles représentées et décrites dans les brevets US 1 687 502, 2 642 064 et 2 693 183.

Comme on le voit sur la figure 1, la seringue 10 comprend une partie récipient 11, une partie aiguille 12 et un pare-poussière 14. La partie récipient 11 est formée d'une matière plastique molle qui est élastiquement flexible à la température ambiante. Cette matière doit être capable de rester stable à de

basses températures, c'est-à-dire pas au-dessus de 8°C environ, typiquement entre -20°C environ et 8°C environ et spécialement entre environ 5°C et environ -5°C ou au-dessous, et de retrouver sa flexibilité élastique quand on la ramène à la température ambiante. De plus, la matière de la partie récipient 10 doit être perméable à une atmosphère gazeuse stérilisante comme d'oxyde d'éthylène. On a trouvé qu'un polyéthylène basse densité est très utilisable à cet effet, bien que d'autres matières plastiques soient également utiles.

La partie récipient 11 comporte une région de corps principal 16 généralement tubulaire qui s'amincit à son extrémité supérieure en un col cylindrique creux 18. Un diaphragme 20 s'étend sur l'extrémité inférieure du col 18 pour isoler la région de corps principal 16. L'extrémité inférieure de la région de corps principal est aplatie et fermée par soudage à chaud comme indiqué en 22.

La partie aiguille de la seringue est classique et consiste en une aiguille pointue creuse pour injection. Le pare-poussière protège la partie aiguille de la seringue et aide à assurer la stérilité. Il peut-être formé d'un type quelconque des matières plastiques plus rigides comme du polyéthylène, du polypropylène, des polyesters, etc. La partie aiguille 12 comprend une aiguille creuse allongée 24 qui s'étend à travers un collier métallique 26 mis en place à force. L'aiguille 24 est coupée en biais aux deux extrémités de manière à former des pointes pénétrantes; dans un cas pour injection à un patient et dans l'autre cas pour percer le diaphragme 20. Le collier 26 a des dimensions telles qu'il soit bien ajusté dans le col cylindrique 18, mais puisse y coulisser, comme représenté sur la figure 2.

Le pare-poussière 14 est formé par moulage d'une matière plastique, comme du polyéthylène, du Nylon ou du polypropylène, qui peut être un peu plus dure que la matière de la partie récipient 10. Le pare-poussière 14 est aussi de configuration généralement tubulaire et est fermé à son extrémité supérieure et ouvert à son extrémité inférieure. Un collet 28 est formé autour de la partie médiane du pare-poussière. La région au-dessous du collet 28 comme représenté sur la figure 2 est aussi bien ajustée, mais de manière à pouvoir coulisser à l'intérieur

du col 18 de la partie récipient 10. Comme on voit, le pare-poussière est de longueur suffisante pour contenir l'aiguille 24 quand l'extrémité inférieure du pare-poussière est pressée contre le collier 26. Il y a lieu de noter aussi que le collet 28 se trouve à une distance au-dessus de l'extrémité supérieure du col 18 qui est plus grande que la distance entre l'extrémité inférieure de l'aiguille 24 et le diaphragme 20.

L'ensemble de seringue tel que représenté sur la figure 2 maintient un vaccin lyophilisé enfermé dans la région de corps principal de la partie récipient 10. Pour apprêter la seringue en vue d'une injection, on pousse le pare-poussière 14 vers le bas dans le col 18 de manière à pousser le collier 26 et l'aiguille 24 vers le bas jusqu'à ce que l'extrémité inférieure de l'aiguille perce le diaphragme 20 et débouche dans la région de corps principal 16. On enlève alors le pare-poussière 14, comme représenté sur la figure 4, et on introduit l'aiguille dans un récipient contenant de l'eau pour injection et on aspire dans la seringue une quantité de l'eau suffisante pour reconstituer le vaccin lyophilisé dans la seringue. La seringue est alors prête pour l'administration d'une dose de vaccin. On administre le vaccin en enfonçant l'extrémité extérieure de l'aiguille 24 dans le corps d'un patient et en pressant ensuite la région de corps principal 16 de manière à chasser le vaccin de l'aiguille.

Dans la présente invention, on prépare la seringue pour réception de vaccin en assemblant la partie aiguille 12 et le pare-poussière 14 avec la partie récipient 10. A ce moment, toutefois, l'extrémité inférieure de la partie récipient est ouverte. On stérilise alors la seringue en l'exposant à une atmosphère d'éthylène à 50% d'humidité relative à une température de 57°C environ et sous une pression relative d'environ 0,5 à 0,7 kg/cm² pendant une période de 56 heures environ. L'oxyde d'éthylène gazeux passe à travers la matière polyéthylène de la seringue et la matière polypropylène de la seringue ainsi que la matière polypropylène du pare-poussière 14 de sorte que la seringue entière est stérilisée sans qu'on ait à craindre de contamination car il n'y a pas d'assemblage ultérieur. Après la stérilisation, la chambre de stérilisation est mise sous vide pour éliminer toutes traces d'oxyde d'éthylène gazeux de la seringue. Elle est ensuite remplie aseptiquement par son

extrémité inférieure ouverte avec du vaccin dilué à une concentration convenable pour administration humaine. Après le remplissage, le contenu de la seringue 10 est congelé et lyophilisé de manière connue et l'extrémité ouverte de la seringue est ensuite scellée par des plateaux chauffés le long de la ligne indiquée en 22 dans des conditions anhydres.

La seringue ainsi remplie, en même temps qu'une multiplicité d'autres seringues traitées et remplies de manière similaire, est placée dans un sac 30 imperméable aux gaz, à l'humidité et à la lumière comme représenté sur la figure 5. La protection contre l'anhydride carbonique gazeux est d'une importance particulière quand on utilise de la carboglace pour maintenir la basse température de l'ensemble entier durant le transport. L'anhydride carbonique, s'il passe à travers la partie récipient de la seringue, peut avoir une influence défavorable sur le pH du vaccin et sur son titre. Le sac 30 et son contenu sont ensuite scellés.

Après cette opération de fermeture hermétique, le sac 30 est placé dans un environnement maintenu à une température inférieure à 8°C environ, typiquement comprise entre -20°C environ et 8°C environ, soit par un congélateur mécanique, soit en plaçant le sac 30 dans un récipient de carboglace. Tant que le sac 30 est maintenu à ces températures de congélation, le vaccin lyophilisé dans les seringues ne se détériore pas. De plus, comme les seringues ne font pas appel à une mise en action du type par piston, tous changements dans les relations dimensionnelles entre les divers constituants de la seringue sont acceptés sans inconvénient pour l'utilisation finale des seringues.

Le sac extérieur est formé d'une matière qui est imperméable à la lumière, à l'humidité et aux gaz. Un tel exemple est le sac 30 représenté sur la figure 6 qui est formé essentiellement d'une feuille mince de métal, comme d'aluminium. Cette matière protège le vaccin dans les seringues contre l'humidité, la lumière et les gaz indésirables libérés par sublimation de la carboglace, qui autrement pourraient pénétrer dans la matière de la seringue et réduire l'efficacité du vaccin. Il est donc évident que la présente invention fournit un système de distribution individuelle qui coûtera seulement une

fraction du prix du système de distribution actuellement en service.

Dans un mode de réalisation de l'invention, le sac 30, est en une matière à triple couche, comme on le voit sur les 5 figures 5 et 6. Ainsi, le sac 30 comporte une couche extérieure 32 d'une matière plastique protectrice à haute densité comme du téréphthalate de polyéthylène qui est vendu sous la marque "Mylar". Cette couche extérieure, qui protège le sac 30 contre 10 l'abrasion et les éraflures, a de préférence une épaisseur de 0,012 mm environ. La couche extérieure 32 est collée à une couche principale 34 constituée d'une feuille métallique mince, de 15 préférence d'aluminium, ayant une épaisseur d'environ 0,009 mm. La couche de feuille d'aluminium 34 sert à empêcher l'entrée de lumière ou d'anhydride carbonique gazeux dans le sac. La couche 34 est collée à une couche inférieure 36 d'une matière du type polyoléfine, comme du polyéthylène basse densité, d'environ 0,08 d'épaisseur. La couche intérieure 36 est thermoplastique et sert à souder ensemble les bords du sac 30 par chaleur et pression comme représenté sur la figure 6.

20 La figure 7 montre le sac 30 fermé de manière étanche autour d'une multiplicité de seringues contenant du vaccin lyophilisé.

La figure 8 représente un récipient 37 pour de l'eau pour 25 injection à utiliser conjointement avec le système de distribution de vaccin selon la présente invention. Le récipient 37 est formé d'une feuille dorsale 38 supportant un paquet en forme d'ampoule 39 formé d'une matière plastique vinylique. Le récipient est rempli de manière classique d'au moins assez 30 d'eau pour injection 40 pour reconstituer le vaccin lyophilisé dans une seringue.

La figure 9 représente un autre récipient 41 pour eau pour injection. Ce récipient est formé de polyéthylène basse densité ou de polypropylène rempli de manière classique d'au moins assez d'eau pour injection 42 pour reconstituer le vaccin 35 lyophilisé dans une seringue.

On notera que le système de distribution de vaccin décrit ci-dessus fournit des unités sous la forme de seringues à dose unitaire préchargées qui sont prêtes pour injection sans aucune manipulation préparatoire nécessaire autre que celles consistant

à percer la seringue, à enlever le pare-poussière et à aspirer l'eau pour injection dans la seringue et à faire fonctionner et enlever les pare-poussière. La concentration de dosage du vaccin est ainsi fixée au site de fabrication et ne dépend pas de
5 fantaisies à l'administration. Durant le stockage et le transport des seringues contenant du vaccin selon la présente invention, de plus, il n'y a pas de danger de fuite de vaccin.

Il est évident que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits, et qu'on peut y apporter toutes
10 variantes.

REVENDICATIONS

1. Un système de distribution de vaccin comprenant une seringue hypodermique qui comprend une partie récipient formée d'une matière plastique qui est élastiquement flexible à la température ambiante et une partie aiguille qui comprend une aiguille creuse s'étendant à partir de la partie récipient en matière plastique pour conduire des fluides de l'intérieur du récipient à l'extérieur à travers la pointe de l'aiguille quand on presse le récipient, du vaccin en quantité convenable pour administration humaine et enfermé à l'intérieur du récipient, le vaccin étant dans l'état lyophilisé, de manière que le vaccin soit conservé pendant le stockage et le transport et que la seringue soit protégée contre des fuites durant ce stockage et ce transport.

15 2. Un système de distribution de vaccin selon la revendication 1, caractérisé en ce que le vaccin est à une température inférieure à 8°C environ.

20 3. Un système de distribution de vaccin selon la revendication 1, caractérisé en ce que la partie récipient est composée de polyéthylène basse densité.

25 4. En combinaison, une multiplicité de seringues hypodermiques comprenant une partie récipient de forme tubulaire en une matière plastique qui est élastiquement flexible à la température ambiante et une partie aiguille comprenant une aiguille creuse s'étendant à l'extérieur à partir de la partie récipient, une dose unitaire d'un vaccin contenue dans chaque partie récipient tubulaire et enfermée, le vaccin étant lyophilisé et un sac imperméable aux gaz, à l'humidité et à la lumière enveloppant les multiples seringues et enfermant hermétiquement les seringues.

30 5. Une combinaison selon la revendication 4, caractérisée en ce que le sac imperméable aux gaz, à l'humidité et à la lumière est en feuille mince d'aluminium.

35 6. Une combinaison selon la revendication 4, caractérisée en ce que les seringues comprennent des pare-poussière enlevables enveloppant l'extrémité extérieure de leur partie aiguille.

7. Un procédé de préparation d'un vaccin pour distribution, stockage et administration, comprenant les étapes qui

consistent à remplir des seringues flexibles tubulaires avec un vaccin aqueux dilué à la concentration d'administration humaine, congeler le vaccin, lyophiliser le vaccin, fermer les seringues, par soudage dans des conditions anhydres, envelopper et
5 enfermer hermétiquement une multiplicité des seringues remplies et scellées à l'intérieur d'un sac imperméable aux gaz, à l'humidité et à la lumière.

8. Un procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape consistant à soumettre la seringue
10 à une atmosphère d'oxyde d'éthylène avant le remplissage.

9. Un procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape consistant à soumettre la seringue à une dépression de manière à purger la seringue d'oxyde
15 d'éthylène.

10. Un système de distribution de vaccin comprenant une seringue hypodermique selon la revendication 1 et un récipient séparé contenant au moins assez d'eau pour injection pour reconstituer le vaccin lyophilisé dans la seringue hypodermique.
20

11. Un système de distribution de vaccin selon la revendication 10, caractérisé en ce que récipient pour l'eau pour
25 injection est formé de polyéthylène basse densité.

12. Un système de distribution de vaccin selon la revendication 10, caractérisé en ce que le récipient pour l'eau pour injection est formé d'un paquet en forme d'ampoule en résine vinylique.
25

13. Un système de distribution de vaccin selon la revendication 10, caractérisé en ce que le récipient pour eau pour injection est formé de polypropylène.



